AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN LABORATORIUM
DES ALLGEMEINEN KRANKENHAUSES ST. GEORG ZU HAMBURG
(LEITER: DR. A. BORNSTEIN)

IST INULIN EIN GLYKOGENBILDNER?

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGL. BAYR. LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN

VORGELEGT

VON

ALFRED OPPENHEIM
AUS HAMBURG

LEIPZIG UND HAMBURG
VERLAG VON LEOPOLD VOSS
1914

M. 224

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN LABORATORIUM
DES ALLGEMEINEN KRANKENHAUSES ST. GEORG ZU HAMBURG
(LEITER: DR. A. BORNSTEIN)

IST INULIN EIN GLYKOGENBILDNER?

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGL. BAYR. LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

VORGELEGT

VON

ALFRED OPPENHEIM
AUS HAMBURG

LEIPZIG UND HAMBURG
VERLAG VON LEOPOLD VOSS
1914

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Prof. Dr. Frank.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig

MEINEN ELTERN

GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547407_0049

Wohl an wenigen Krankheiten hat die medizinische Wissenschaft seit alten Zeiten mehr Interesse genommen als am Diabetes (v. Noorden) (1). Während die Frage nach dem inneren Wesen der Krankheit von jeher einen breiten Raum in der Forschung einnahm, wandte sich das Interesse der Therapie erst relativ spät zu. Diese mußte, da eine kausale Therapie bei der in Dunkel gehüllten Ätiologie unmöglich war, in der diätetischen Behandlung ansetzen und darauf hinauslaufen, den häufig beklagenswerten, an Entbehrungen mannigfacher Art gewöhnten Diabetikern ein möglichst erträgliches Leben zu schaffen, wobei man ihnen vor allen Dingen ein Kohlehydrat geben mußte, das sie möglichst vollständig zu assimilieren imstande wären. — Da sich bekanntlich das Verlangen des Diabetikers in erster Linie auf den verbotenen Brotstoff konzentriert, da andererseits die Gefahr der Acidose als Resultat der vollkommenen Entziehung der Kohlehydrate eine altbekannte Tatsache war, richtete die Therapie anfänglich ihr hauptsächliches Bestreben auf die Darstellung eines Ersatzbrotes.

Das erste Diabetikerbrot, das Glutenbrot, stammt von Bouchardat (2); er empfahl als erster das aus der Topinambur dargestellte Inulin im Jahre 1851. Die ersten sehr genauen Stoffwechseluntersuchungen mit Inulin hat E. Külz (3) ausgeführt.

Das Inulin (4, 5, 6, 7, II. Bd.) wurde im Jahre 1801 von Val-Rose in den Wurzeln von Inula Hellenium Topinambur — es erhielt daher den Namen Inulin — entdeckt und dann später von anderen Autoren aus verschiedenen Pflanzen dargestellt, so aus der Georgine und Dahlie, dem Löwenzahn, der Schwarzwurzel, der Artischocke, aus dem Helianthus tuberosus usw., neuerdings aus Helianthus makrophyllus („Sonnling") (8).

Reines Inulin stellt ein zartes, blendend weißes, dem Stärkemehl nicht unähnliches Pulver dar. Es besteht aus mikroskopischen Körnern von der Form und etwa ein Drittel Größe der Stärkemehlkörner und ist sehr hygroskopisch. In warmem Wasser gelöst — in kaltem ist es wenig, in Alkohol und Äther gar nicht

löslich — besitzt es einen leicht faden Geschmack, ist sonst aber geschmack- und geruchlos. Durch Jod wird es nicht blau gefärbt; die Trommersche Probe ist negativ.

Dieses Inulin nun wurde von Külz auf Grund von später noch zu erwähnenden Versuchen in die Diabetes-Therapie eingeführt. Er sagte sich dabei, daß Inulin nicht nur zu empfehlen sei wegen seiner relativen Unschädlichkeit in bezug auf die Zuckerausscheidung, sondern auch aus dem Grunde, weil er in dem Inulin ein Kohlehydrat gefunden zu haben glaubte, welches im Stoffwechsel des Diabetikers positiven Nutzen entfalte, indem es, ohne die Glykosurie in stärkerem Maße zu vermehren, wichtige Funktionen der Kohlehydrate im Diabetikerstoffwechsel zu übernehmen vermöge.

Diese Ansicht blieb allerdings nicht unwidersprochen; Naunyn (9) und sein Schüler Socin (10) stellten Versuche mit Lävulose und dessen Polysaccharid Inulin an — über die Beziehungen dieser beiden Kohlehydrate zueinander ist später noch zu reden — und kamen zu ungünstigen Resultaten. Socin sagt, daß

> Lävulose und Milchzucker keineswegs als für den Diabetiker unschädliche Kohlehydrate bezeichnet werden dürfen. Sie bewirken Zuckerausscheidung bei vorher zuckerfreien Diabetikern.

Seit den Socinschen Untersuchungen sind dann umfangreiche, für längere Zeit durchgeführte Untersuchungen über die Einwirkung von Inulin auf den diabetischen Stoffwechsel nicht mehr vorgenommen worden, bis dann in neuester Zeit H. Strauß (8, 11) darauf zurückgriff.

Strauß hat nun ganz andere Resultate als der letztgenannte Autor aufzuweisen und beschreibt Fälle, in denen bei Darreichung von inulinhaltigen Gemüsen das Inulin

> nicht nur ausgezeichnet vertragen wurde, sondern auch durch seinen Eintritt in den Stoffwechsel die Acetonausscheidung herabzusetzen vermochte.

Er hat dann im vorigen Jahre auch über sehr günstige Resultate bei regulären Inulinkuren mit Darreichung von reinem Inulin berichtet.

Bei Beurteilung dieser Frage ist es nun natürlich von besonderem Interesse, die principiellen Befunde zu studieren, welche die Verwertung des Inulins im tierischen Organismus betreffen.

Schon im Jahre 1875, alsbald nach dem Erscheinen der Külzschen Mitteilungen, begann eine rege Arbeit, die sich mit Untersuchungen über die Resorbierbarkeit des Inulins im Tierkörper beschäftigte und zum Teil recht differierende Resultate ergab. Ohne hierauf näher eingehen zu wollen, möchte ich nur auf die letzte, hier vorliegende Arbeit verweisen, die Goudberg (12) in diesem Jahre veröffentlicht hat. Wesentlich für uns ist, daß er zu dem Schlusse kommt, daß

> wir im Inulin ein Kohlehydrat besitzen, das vom Menschen gut ausgenutzt und verbrannt wird.

Uns soll hier im Speziellen etwas anderes interessieren, und zwar, da wir im Rahmen der geltenden Anschauung, die auch Goudberg (l. c.) vertritt, daß das von dem Diabetiker zu oxydierende Kohlehydrat kein oder nur wenig Glykogen bilden darf, die Frage nach der Stellung des Kohlehydrats Inulin zur Glykogenbildung im tierischen Organismus.

Bei der großen Differenz zwischen den Angaben, die hierüber von autoritativer Seite bestehen, und bei dem aktuellen Interesse, das die Frage bietet, erschien es wünschenswert, durch exakte Untersuchungen mehr Klarheit in die einigermaßen verworrenen Ansichten über diesen Punkt zu bringen. Einen Versuch dazu unternahm ich im Frühjahr dieses Jahres auf Anregung von Herrn Dr. Bornstein, indem ich im Physiologischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg zu Hamburg in einer größeren Versuchsreihe den Nachweis zu erbringen suchte, daß Inulin eine kleine Glykogenanhäufung im tierischen Organismus bewirke. Die Resultate meiner Versuche habe ich im Mai dieses Jahres bereits in aller Kürze im „Zentralblatt für Physiologie“ (Bd. 27, Nr. 5) veröffentlicht und möchte jetzt Gelegenheit nehmen, mich etwas ausführlicher darüber auszulassen.

Da die Frage, wie gesagt, eine in der Literatur viel umstrittene ist, sei es mir gestattet, mit einem Rückblick auf die bisher vorhandenen Resultate zu beginnen.

Külz (13, 14) selbst ist auf Grund von zahlreichen Versuchen zu dem Ergebnis gekommen, daß neben vielen anderen Kohlehydraten Inulin Glykogen erzeugt.

Während Külz noch mit seinen Versuchen beschäftigt war, kam eine Arbeit von Luchsinger (15) heraus, bald darauf seine Dissertation (16), in der es heißt:

> Lävulose und ihr Anhydrid, das Inulin, habe ich mehrere Male mit positivem Erfolg verfüttert. Das resultierte Glykogen unterschied sich in keiner Beziehung vom Normalglykogen. Diese Versuche fanden ihre volle Bestätigung durch Salomon (17).

Wenn man aber diese beiden Arbeiten nachliest, so ergibt sich folgendes:

1. Luchsinger hat aufzuweisen mit Lävulose gar keinen, mit Inulin einen einzigen Versuch,
2. Salomon mit Inulin keinen, mit Lävulose zwei Versuche mit positivem Erfolg.

Wie schon Miura (18) mit Recht betont, kann also von einer Bestätigung der Angaben Luchsingers durch Salomon nicht gut die Rede sein.

Einen weiteren Beitrag finden wir bei Komanos (4), der sagt:

> Bei einem Versuch, bei dem ich ein kleines Kaninchen nach 5tägigem Hunger mit 20 g Inulin fütterte, und nachher nach der Brückeschen Methode den Glykogengehalt der Leber bestimmte, fand ich 0,835 g Glykogen. Wenn man also annimmt, daß beim Hungerzustand das Glykogen der Leber

bis auf Spuren verschwindet, so ist der größte Teil der hier gefundenen Menge als aus dem eingeführten Inulin entstanden zu betrachten.

Von Külz (19) haben wir 5 Versuche, die hier in Betracht kommen, von denen zwei als positiv aufgefaßt werden können.

Einen weiteren Beitrag liefert uns die Arbeit von Frerichs (20), von dessen 3 Versuchen ebenfalls einer als positiv anzusehen ist.

Zu erwähnen sind hier noch Versuche von v. Mering (21), der sich wie folgt äußert:

Es wurden Versuche mit Traubenzucker... und Inulin angestellt. Da diese aber sämtlich nur eine Bestätigung der früheren Angaben enthalten — daß diese Substanzen nämlich zur Glykogenbildung der Leber in Beziehung stehen —, sollen sie hier nicht ausführlich beschrieben werden.

Erwähnung finden müssen ferner noch die Versuche von B. Finn (22), der aber in seinen 7 Versuchen so kleine Ausschläge erhielt, daß sie sämtlich als negativ zu betrachten sind.

Wenn wir also rekapitulieren, so haben wir von 5 Autoren im ganzen 17 Versuche vor uns, von denen nur 5 als positiv bezeichnet werden können. Auch diese Zahl muß noch eingeschränkt werden, da, wie Miura hervorhebt, der Luchsingersche Versuch auszuscheiden ist, weil er die spezifische Drehung des erhaltenen Glykogens zu 140° bestimmt habe und es somit nicht mit reinem Glykogen zu tun gehabt haben konnte.

Eine größere Versuchsreihe finden wir dann wieder bei Miura (l. c), der unter 19 Versuchen 13 mit positivem Resultat aufzuweisen hat.

Schließlich haben Mendel und Nakaseto (23) bei 7 Kaninchen ein zweifelhaftes Resultat gefunden.

Wenn wir aus dieser Zusammenstellung ein Fazit ziehen wollen, so ergibt sich, daß von 43 Versuchen 17 positiv ausgefallen sind, d. h. etwa 40%.

Natürlich kann man aus dieser Zahl allein keinen bindenden Schluß ziehen, weder in negativem noch in positivem Sinne. Wir müssen bedenken, daß die verschiedenen Autoren teilweise unter sehr verschiedenen Bedingungen arbeiteten; wir können sogar dann, wenn wir unsere eigenen Versuche antezipieren — bei denen von 8 Versuchen 7 positiv ausgefallen sind, (wie später gezeigt werden soll) —, E. Pflüger nicht unrecht geben, wenn er in seiner Abhandlung über „Glykogen" (24) die Külzschen Versuche einer sehr scharfen Kritik unterzieht und zu dem Schlusse kommt, eine Glykogenbildung aus Inulin zu bestreiten. Wir dürfen nicht vergessen, daß, wie Külz selbst zugibt, bei den gewöhnlichen zu den Versuchen benutzten Hungertieren das Leberglykogen schon normaliter großen Schwankungen unterworfen war. Außerdem ist es auch zu berücksichtigen, daß die genannten Autoren noch die alte Brückesche Methode der Glykogenanalyse benutzten, ohne die sicher genauere Pflügersche, von uns

angewandte, zu kennen. Alle Autoren hatten nicht unter Bedingungen gearbeitet, die mit Sicherheit erkennen ließen, ob Glykogen gebildet war oder nicht. Es eignet sich eben bei den geringen Ausschlägen — das hat sich bei unseren jetzt zu besprechenden Versuchen gezeigt — nur die früher nicht angewandte Strychninmethode dazu, die Tiere vor Beginn des Versuches annähernd glykogenfrei zu machen.

Der Vollständigkeit wegen möchten wir nicht unerwähnt lassen, daß noch im Jahre 1908 der amerikanische Forscher L. Mendel (25) seine warnende Stimme gegen die Überschätzung des Inulins in diätetisch-therapeutischer Beziehung erhoben hat, ferner, daß noch Goudberg in seiner in diesem Jahre erschienenen Arbeit (l. c.) sich der Pflügerschen Anschauung anschließt, daß Inulin im Körper kein Glykogen bilde.

Bei einem einwandfreien Versuch über die Einwirkung eines chemischen Körpers auf die Glykogenbildung im Tierkörper muß man vor allen Dingen eine Methode haben, die das im Körper vorhandene Glykogen mit Sicherheit zum Verschwinden bringt. Külz und seine Schüler haben durch eine große Anzahl von Versuchen nachgewiesen, daß weder Karenz noch angestrengte Körperarbeit mit absoluter Sicherheit imstande sind, das im Tierkörper vorhandene Glykogen restlos zu entfernen, wohl aber die zweckmäßige Einwirkung von Strychnin. Külz (13) sagt darüber:

> Die Strychninvergiftung ist der einzige Eingriff, den man bis jetzt kennt, um bei Kaninchen das Muskel- wie das Leberglykogen in wenigen Stunden zum Schwund zu bringen; sie beansprucht nicht nur wegen der Kürze der Zeit, in welcher der Glykogenschwund bewirkt wird, sondern auch deshalb ein besonderes Interesse, weil sie gegenüber der Vergiftung mit Phosphor, arseniger Säure und Chloroform mit pathologisch-anatomischen Veränderungen der Leber nicht kompliziert zu sein scheint.

Die Methode wurde vervollkommnet von J. Frentzel (26), der auch die von Külz schon erhobene Frage, ob das Strychnin etwa die synthetische Arbeit der Leberzellen lähme, in verneinendem Sinne lösen könnte, indem er nachwies, daß die glykogenfrei gemachten Tiere nach Zufuhr von Traubenzucker wieder glykogenhaltig wurden.

Frentzel schreibt vor, daß man Tiere verwendet, die, um den Darm von dem voluminösen Pflanzenfutter zu befreien — da aus demselben Kohlehydrate noch resorbiert und aus diesem dann Glykogen gebildet werden könne — mindestens 3 Tage lang Milchfütterung erhalten und 24 Stunden vor Beginn des Versuches gehungert hatten. Es kommt dann sehr darauf an, daß die Einwirkung des Strychnins, welches als Nitrat in 0,1 prozentiger Lösung subkutan gegeben wurde, sich in lebhaften Krämpfen äußere; dieser Zustand soll mindestens 5 Stunden festgehalten werden. Bei das Leben bedrohenden Krämpfen wird die künstliche Atmung eingeleitet.

Pflüger (24) teilt noch einen Brief mit, den er von Zuntz, unter dessen Leitung die Frentzelschen Untersuchungen stattfanden, zwecks genauerer Orientierung erhalten hat:

Man darf die Tiere während der 5 Stunden der Krämpfe keinen Moment aus

> den Augen lassen, um sofort künstliche Atmung (durch Thoraxkrompression) zu machen, wenn die Atmung stockt. Die Strychninvergiftung muß so stark sein, daß einige Male künstliche Atmung nötig wird. Auch Frentzel verlor mehr als die Hälfte der Tiere, weil sie nach einem starken Krampfanfall nicht wieder zum Leben gebracht werden konnten.

Bei unseren Versuchen hielten wir uns streng an diese Vorschriften. Die künstliche Atmung unterstützten wir noch dadurch, daß wir die Tiere vor Beginn des Versuches tracheotomierten und sofort bei Einsetzen des Atmungsstillstandes die Kanüle durch Schläuche mit einer Sauerstoffbombe in Verbindung brachten und die Auer-Meltzersche Atmung einleiteten. Dies Verfahren erwies sich als sehr wirksam, wirksamer als die einfache Thoraxkompressionen; denn es gelang uns dadurch, Tiere durchzubringen, die Krampfanfälle von $^1/_2$ bis (in einem Falle) zu 25 Minuten Dauer hatten. — Man darf den Tieren keine zu große Dosis auf einmal geben: anfangs starben uns die Tiere fast unter den Händen weg, 10 Minuten, nachdem wir ihnen 1 ccm der 0,1 %igen Strychnin. nitr.-Lösung injiziert hatten: wenn man ihnen aber allmählich mit Pausen von einer Viertel- bis zu einer ganzen Stunde kleinere Mengen in größerer Verdünnung beibringt, so vertragen sie im ganzen eine beträchtlich größere als die erst erwähnte Menge.

Nicht immer erreichten wir das von Zuntz geforderte Ziel einer Atemstockung; wir bedienten uns dann der elektrischen Reizung durch den galvanischen Strom — kumulierten also die Strychninwirkung — und erhielten damit fast stets sehr schöne Krampfanfälle mit starkem Opisthotonus und deutlicher Pulsverlangsamung.

Nach 5stündiger Dauer der Krämpfe gaben wir den Tieren zirka 0,5 ccm Chloralhydrat, wodurch nach Frentzel bei nicht länger als 12 Stunden dauerndem Schlaf der Körper glykogenfrei bleibt. Dann verfütterten wir den Tieren durch die Schlundsonde das in warmem Wasser gelöste Inulin.

Unser Präparat („Inulinum purissimum") bezogen wir von der Firma E. Merck in Darmstadt, die mir auf meine Anfrage über die von ihr angewandte Darstellung des Inulins mitteilte:

> ... Was die Darstellung des Inulins anbetrifft, so werden hierzu hauptsächlich die Knollen der Georginen und Dahlien verwendet. Die Knollen werden mit Wasser ausgezogen und die Auszüge mit Weingeist gefällt...

Dann töteten wir die Tiere, die meist ziemlich somnolent wurden, nach 9 Stunden (wenn sie nicht schon vorher gestorben waren), schlossen die Sektion an und begannen sofort mit der Analyse der Leber und einer abgewogenen Menge der erst gemahlenen und dann gut durchgemischten Muskulatur.

Zur Ausführung der Glykogenanalyse bedienten wir uns der von Pflüger (7, II. Bd.) angegebenen Methode, die nach vielfachen Modifikationen älterer Methoden wohl als die genaueste, an Fehlerquellen ärmste anzusehen ist. Pflüger äußert sich darüber wie folgt:

100 g mit der Fleischhackmaschine zerkleinertes Organ werden eingetragen in einen Kolben, welcher bereits 100 ccm Kalilauge von 60% enthält und schon längere Zeit im siedenden Wasserbade bei 100° C erhitzt worden ist. Hierdurch wird die im Organbrei sich vollziehende Fermentation sofort unterbrochen. Nachdem der Kolben 10 Minuten im siedenden Bad war, wird er herausgehoben, geschüttelt und dann wieder in das siedende Bad zurückgebracht. Das wird dann 20 Minuten nach Beginn der Erhitzung wiederholt. — Sobald die Erhitzung 2 Stunden gedauert hat, wird der Kolben aus dem Wasserbad gehoben, unter der Pumpe durch einen kontinuierlichen Wasserstrahl abgekühlt und in ein Becherglas entleert. Mit 200 ccm Wasser wird der Kolben reingespült, so daß die Lösung auf 400 ccm gebracht wird, die man dann mit 800 ccm Alkohol von 96% versetzt, gut umrührt und über Nacht mit einem Uhrglas verschlossen hinstellt, damit sich das Glykogen gut absetzt.

Er sagt dann weiter, daß das Glykogen sich nicht immer flockig ausscheidet, sondern zuweilen nur eine Trübung bildet, aus der sich das Glykogen erst nach Stunden in Gestalt eines feinen Staubes absetzt; und zwar könne dies auch bei sehr reichlich vorhandenem Glykogengehalt vorkommen. Als vorteilhaft empfiehlt er, mit der Filtration bis zum nächsten Tage zu warten, damit die vollkommene Abscheidung des Glykogens erst beendet sei.

Von dem großen Becherglas, fährt er fort, wird nun die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit in ein zweites geräumiges Becherglas abgegossen und sofort mit Hilfe eines sehr großen mit Hahn versehenen Trichters durch ein gutes Faltenfilter abfiltriert. Der Glykogenniederschlag wird auf ein zweites „schwedisches" Filter gebracht, welches einen Durchmesser von 15 cm besitzt. Dieser Niederschlag wird mit 60%igem Alkohol so lange gewaschen, bis das Filtrat nahezu farblos abläuft. Dann folgt Waschung mit absolutem Alkohol. Wie oft gewaschen wird, hängt von dem Gehalt an Farbstoffen ab. Das Faltenfilter, welches die dekantierte Flüssigkeit aufgenommen hatte, wird nur mit 66%igem Alkohol gewaschen.

Es handelt sich jetzt darum, das Glykogen zu trennen von den Flocken und Farbstoffen, die es noch verunreinigen. Ich nehme das feuchte schwedische Filter vom Trichter, entfalte dasselbe über einem geräumigen Becherglas von zirka 300—500 ccm Gehalt und streiche mit einem Platinspatel die ganze Schmiere vom Papier ab, so daß sie in das Becherglas fällt. Dann bringe ich das Filter wieder auf den Trichter und befestige das Faltenfilter über das Filter, von dem das Glykogen abgewischt wurde. Es stehen also zwei Faltenfilter übereinander. Nunmehr gieße ich siedendes Wasser auf das obere Faltenfilter, so daß das Filtrat das untere Filter füllt und die noch anhaftenden Glykogenspuren löst, was man durch ein Pinselchen befördert. So erhält man das ganze Glykogen mit seinen Verunreinigungen in das Bechergläschen. Durch längeres Umrühren bringt man das Glykogen in Lösung und filtriert dann durch Glaswolle in ein geeichtes Kölbchen von 100, 200, 500, 1000 ccm Gehalt. Meist genügt ein Kölbchen von 200 ccm. Sind größere Glykogenmengen vorhanden, muß man geräumigere Kolben verwenden oder weniger Glykogenlösung zur Fällung mit Alkohol verwenden. Die trübe, schmutzige Lösung wird nun in dem noch nicht ganz ausgefüllten Kölbchen abgekühlt und mit ein wenig Salzsäure von 1,19 spez. Gewicht versetzt. Man tröpfelt vorsichtig zu, bis sich deutliche Flöckchen ausscheiden, welche durch klare Flüssigkeit geschieden sind. Gewöhnlich braucht man 0,5—1—2 ccm

bei Untersuchung von 100 g Organ. Gießt man zu viel oder zu wenig Salzsäure zu, so erhält man kein klares Filtrat. Man muß hier langsam mit großer Vorsicht die kleinen Zusätze machen. Einige ccm konzentrierte NaCl-Lösung befördern die Abscheidung der Flocken. Glaubt man die richtige Fällung erzielt zu haben, so füllt man das Kölbchen auf bis zur Marke, gießt in ein Becherglas aus und wartet einige Zeit, bis die meist stark gefärbten Flocken sich gesenkt haben. Dann filtriert man durch ein schwedisches Filter.

Dieses Verfahren hat nun den großen Vorzug, daß das Filtrat sofort mit dem Polarisationsapparat auf seinen Gehalt an Glykogen untersucht werden kann.

Bei richtiger Ansäuerung erhielten wir das Filtrat vollkommen klar; war doch noch eine Färbung oder eine opalisierende Trübung vorhanden, so mußten wir nach Pflügers Vorschriften entsprechend verdünnen.

Die Berechnung ergab sich aus folgender Gleichung: weil die spezifische Drehung der Dextrose = 52,6° und die des Glykogens = 196,57° ist, so hat man $\frac{196{,}57}{52{,}6} = 3{,}74$ und wenn man im Halbschattenapparat a % abgelesen hatte, $\frac{a}{3{,}74}$ % Glykogengehalt der untersuchten Flüssigkeit.

Zur Kontrolle versäumten wir nie, die Titration des durch Hydrolyse aus dem Glykogen gewonnenen Zuckers nach Bertrand (7, II. Bd.) auszuführen. Dieses gestalte sich wie folgt:

Nachdem die Glykogenlösung, die wir mit Salzsäure angesäuert hatten, 3 Stunden in einem kochenden Wasserbad gewesen war, wurde sie abgekühlt und vorsichtig 60 %ige Kalilauge bis zur schwach alkalischen Reaktion hinzugefügt. Die Bertrandsche Methode nun beruht darauf, daß das beim Kochen mit Fehlingscher Lösung gebildete Kupferoxydul in einer Lösung von Ferrisulfat in Schwefelsäure gelöst und das gebildete Ferrosalz mit einer auf Ammoniumoxalat eingestellten Kaliumpermanganatlösung titriert wird. Demgemäß braucht man vier Lösungen:

1.	Reines kristallinisches Kupfersulfat . .	40	g
	Aqua dest. . . . . ad	1	l
2.	Reines Seignettesalz	200	g
	Natrium-Hydroxyd in Stangen	150	g
	Aqua dest. . . . . ad	1	l
3.	Ferrisulfat	50	g
	Konzentrierte Schwefelsäure	200	ccm
	Auqa dest. . . . . ad	1	l
4.	Kalium permanganat.	5	g
	Aqua dest. . . . . ad	1	l

Von letzterer Lösung muß der Titer bestimmt und in den ersten Wochen des Gebrauchs nachkontrolliert werden, da er sich meist noch ändert.

In einen Erlenmeyerkolben von zirka 150 ccm Gehalt brachten wir 20 ccm der zu untersuchenden Zuckerlösung und fügten je 20 ccm der Lösung Bertrand I und II hinzu, brachten das Ganze zum Sieden und ließen es 3 Minuten kochen. Dann ließen wir abkühlen und das gebildete Kupferoxydul sich absetzen. Nun brachten wir unsere Lösung auf ein Asbestfilter und ließen in einer Saugflasche, die mit einem kontinuierlichen Wasserstrahl in Verbindung stand, absaugen. Der Niederschlag im Kolben wurde mit

destilliertem Wasser gewaschen und ebenfalls aufs Filter gebracht. Dann entfernten wir das Filter und brachten es auf eine saubere (kein Kupfer enthaltende!) Saugflasche. Nunmehr wurden zirka 20 ccm der III. Bertrandschen Lösung auf das Filter gegossen, wodurch das Oxydul auf ihm in Lösung in die Flasche gelangte. Dann wurde mit Kaliumpermanganatlösung titriert; der Umschlag von grün zu rosa ist scharf. Da der Kupfergehalt der I. Bertrandschen Lösung bekannt war, ließ sich nun leicht aus empirisch gefundenen Tabellen über die Korrespondenz zwischen a mg Kupfer und b mg Zucker der Zuckergehalt berechnen, und daraus auch auf Grund einer von Nerking (7., II. Bd.) durch genaue Untersuchungen festgelegten Gleichung: Glykogen = Zucker × 0,927 der Glykogengehalt.

Ich möchte bemerken, daß wir zur Kontrolle immer Doppelbestimmungen ausführten. Wir hatten fast immer kleine Differenzen von einigen Milligrammen zwischen der Polarisationsmethode und der Bertrandschen zu verzeichnen, nahmen aber die aus der letzteren gewonnenen Zahlen als richtig an, da sie naturgemäß genauere Resultate liefert als die doch immerhin von dem subjektiven Sinneseindruck unseres Auges abhängige Polarisationsmethode.

Ich lasse jetzt zwei Tabellen folgen, die unsere Resultate veranschaulichen:

Tabelle I.

Kontroll-Tiere.

Datum	Glykogengehalt der Leber in mg	Glykogengehalt der Muskulatur in mg	Gewicht des Tieres in g
11. April 1913	3,0	34,8	1840
14. „ 1913	5,4	7,6	1760
			2130
16. „ 1913	8,6	24,57	2340
25. „ 1913	3,32	7,28	2570

Anmerkung: Bei dem Versuch vom 14. April 1913 wurden die Lebern und die Muskeln von zwei Kaninchen zusammen untersucht.

Die erste enthält „Kontroll"-Versuche, wie Frentzel sie angestellt hat und zeigt, daß die Tiere durch Strychninkrämpfe nahezu glykogenfrei gemacht wurden. Woran es liegt, daß keine absolute Glykogenfreiheit eintrat, läßt sich schwer sagen; vielleicht hätte auch Frentzel noch diese minimalen Werte beobachtet, wenn er schon die genaue Pflügersche Methode gehabt hätte. Auf alle Fälle sehen wir dadurch die Frentzelschen Angaben bestätigt und können Vergleiche ziehen mit Tabelle II, die unsere Hauptversuche enthält.

Anmerkung: Die mit aller Wahrscheinlichkeit auch in den übrigen Körperorganen gebildeten Glykogenmengen glaubten wir mit Rücksicht auf die minimalen zu erwartenden Ausschläge vernachlässigen zu können.

Aus diesen Tabellen geht zunächst mit aller Bestimmtheit hervor, daß mit einer Ausnahme eine meistens allerdings

Tabelle II.

Inulintiere.

Datum	Glykogen der Leber in mg	Glykogen der Muskulatur in mg	Inulin in g	Getötet nach der Fütterung in Stunden	Gewicht des Tieres in g
25. März 1913	81,0	—	11	9	1030
28. „ 1913	9,0	115,6	ca. 18	starb nach 3 Stund.	2000
3. April 1913	18,4	—	11	$8^1/_4$	2340
11. „ 1913	12,6	340,6	11	9	2190
16. „ 1913	10,4	41,6	ca. 15	starb nach $^3/_4$ Std.	2970
18. „ 1913	5,0	11,13	11	9	1850
25. „ 1913	559,0	11,8	11	9	1520
29. „ 1913	196,9	366,0	11	9	1440

sehr geringe Glykogenbildung im Tierkörper durch das zugeführte Inulin stattgefunden haben muß.

Zwar sind unsere Werte nur gering, aber nur in einem Falle (Versuch vom 18. April 1913 in Tabelle II) gehen die Zahlen auf das Niveau der bei den Kontrolltieren erhaltenen Werte herab. In allen Versuchen (mit Ausnahme des soeben erwähnten) ist eine Glykogensteigerung im Körper aufgetreten; diese vermehrte Glykogenbildung ist in viel größerem Maße in der Muskulatur zu beobachten, wenn man von dem bereits erwähnten und dem Versuch vom 25. April 1913 (Tabelle II) — der überhaupt eine noch des näheren zu erörternde Sonderstellung einnimmt — absieht.

Besonders auffällig muß uns die teilweise recht beträchtliche Differenz zwischen Leber- und Muskelglykogen erscheinen, bei der wir, wie später gezeigt werden soll, ein umgekehrtes Resultat zu erwarten berechtigt wären.

Wir wissen aus älteren Versuchen — neuerdings hat sie Goudberg (l. c.), der im vorigen Jahre im gleichen Laboratorium wie ich arbeitete, bestätigt, daß ein größerer oder kleinerer Teil des Inulins durch die Salzsäure des Magens in Lävulose verwandelt wird. Es erscheint daher schon von vornherein wahrscheinlich, daß eine gewisse Menge Glykogen aus der resorbierten Lävulose gebildet wird. Um hierfür einen gewissen Anhaltspunkt in quantitativer Beziehung zu haben, namentlich aber auch, um uns davon zu überzeugen, ob etwa durch Lävulose die gleiche merkwürdige Glykogenverteilung im Körper bewirkt werde wie gemäß unseren Versuchen durch Inulin, haben wir noch einige Kontrollversuche mit Lävulose angestellt. Dies erschien uns auch deswegen notwendig, weil unseres Wissens Lävuloseversuche an durch Strychnin glykogenfrei gemachten Tieren noch nicht angestellt sind. Die Resultate dieser Untersuchungen möge die folgende Tabelle demonstrieren:

Tabelle III.

Lävolosetiere.

Datum	Glykogen der Leber in mg	Glykogen der Muskulatur in mg	Lävulose in mg	Getötet nach der Fütterung in Stunden	Gewicht des Tieres in g
18. April 1913	646,0	117,0	11	starb nach ca. 6 Std.	2300
21. „ 1913	478,1	132,0	11	9	2050
29. „ 1913	1814,0	9,0	11	$9^1/_4$	1930
29. „ 1913	1384,0	8,3	11	$9^1/_4$	2170

Aus ihr ersieht man unschwer, daß durch Lävulose eine sehr viel größere Menge Glykogen gebildet wird als durch Inulin, daß aber die Hauptmasse des gebildeten Glykogens in der Leber, nicht in der Muskulatur, deponiert wurde.

Es lag natürlich nahe, aus der schon länger bekannten Tatsache einer guten Ausnutzung der Lävulose im Stoffwechsel in Form einer relativ großen Glykogenablagerung den Schluß zu ziehen, dieselbe therapeutisch beim Diabetes zu verwenden.

Strauß (11) hat das getan und machte dabei die uns recht interessante Beobachtung, daß es bei Darreichung von Lävulose (im Gegensatz zu Inulin!) bei Diabetikern schon relativ leicht zur Zuckerausscheidung im Urin kommen kann. Eine solche Möglichkeit nimmt ihn nicht wunder, da ja ein prinzipieller Unterschied zwischen Inulin und Lävulose darin gegeben sei, daß das Inulin als Polysacharid viel langsamer an die bei der Zuckerökonomie beteiligten Organe herankomme als sein Spaltungsprodukt, die Lävulose. Die Raschheit bzw. die Langsamkeit der Assimilation eines Kohlehydrats ist aber, wie er hinzufügt, von sehr großer Bedeutung. Dazu kommt noch der von uns gefundene Unterschied in der Glykogenbildung.

Was den Versuch vom 25. April 1913 (Tabelle II) betrifft, der ja mit bezug auf die Verteilung des Glykogens im Körper vollständig aus dem Rahmen fällt, so können wir ihn uns kaum anders erklären, als daß aus irgendwelchen Gründen in diesem Falle sehr viel größere Mengen Lävulose aus dem Inulin gebildet wurden als gewöhnlich. Für diese Erklärung sprechen auch die Tatsachen, daß ganz wie bei unseren Lävuloseversuchen erstens der gefundene Glykogenwert nur hier annähernd deren Größe erreicht hat, zweitens die Hauptmasse des gebildeten Glykogens sich in der Leber und nicht in der Muskulatur vorfand.

Die von uns angenommene vermehrte Lävulosebildung könnte man z. B. dadurch erklären, daß bei diesem Tier das Inulin länger im Magen geblieben ist als normal; allerdings ist es unwahrscheinlich, daß dann gleich so erhebliche Mengen aus dem Inulin gebildet würden. Sehr viel hat die Annahme für sich, daß im Magendarmkanal dieses Kaninchens eine abnorme Bakterienflora vorhanden gewesen wäre; denn eine Anzahl Bak-

terien vermögen ja Inulin abzubauen (cf. Goudberg l. c.). Schließlich käme noch die — allerdings von vornherein unwahrscheinliche — Vermutung in Betracht, daß dieses Tier wirklich zufällig ein Inulin abbauendes Ferment besessen hat, wie es unter dem Namen „Inulase" nicht nur bei Pflanzen, sondern auch bei verschiedenen Tieren, besonders bei der Weinbergschnecke, vorkommt. Wissen wir doch durch die neueren Untersuchungen Abderhaldens und seiner Mitarbeiter, daß unter bestimmten Verhältnissen Fermente im tierischen Organismus vorkommen können, die normalerweise nicht in ihm enthalten sind, und die Disaccharide resp. Polysaccharide zu den einfachen Zuckern abzubauen imstande sind.

Ich bezeichnete es bereits als auffällig, daß bei den Inulinversuchen die Hauptmenge Glykogen in der Muskulatur, nicht in der Leber deponiert wurde. Wie ungewöhnlich diese Tatsache ist, geht schon aus unsern Kontrollversuchen mit Lävulose hervor. Das Merkwürdige an diesem Resultat will uns noch mehr wundernehmen, wenn wir uns an Versuche von Frentzel (26) erinnern, der bei glykogenfreien Tieren nach Verfütterung von Dextrose fand, daß die Leber mindestens 2000 mg Glykogen in sich aufnahm, ehe sie so weit gesättigt war, daß sie Glykogen resp. glykogenbildendes Kohlehydrat auch in die anderen Organe passieren läßt. Dies führt zu der Vermutung, daß ein großer Teil des Inulins die Leber in einem Zustande passierte, in dem dieselbe nicht imstande war, Glykogen aus ihm zu bilden, und daß erst später, wahrscheinlich erst in der Muskulatur, aus dem Inulin ein glykogenbildender Körper entsteht.

Die Tatsache, daß Zufuhr von Lävulose den Glykogengehalt der Leber beträchtlich steigert, Inulin dagegen nur in sehr geringem Maße, läßt nach Miura (l. c.) den Schluß zu, daß das Inulin nur zu einem sehr kleinen Teil in Lävulose übergeführt wird.

Diese Annahme haben unsere Versuche bestätigt, denn sonst müßten wir bei unseren Inulinversuchen viel höhere Werte für Leberglykogen erhalten haben. Während in vitro, beim Kochen mit verdünnter Salzsäure, das Inulin fast völlig in Lävulose umgewandelt wird, vermag die schwache Säure des Magensaftes bei Körpertemperatur nur relativ kleine Inulinmengen in Lävulose umzuwandeln. Hier haben wir eine Erklärung für das in therapeutischer Beziehung so verschiedene Verhalten der beiden chemisch nah verwandten Stoffe Lävulose und Inulin.

Eine zweite Möglichkeit wäre die, daß die Abspaltung der Lävulose vom Inulin zu langsam vor sich geht, als daß die resorbierten Zuckermengen eine Glykogenanhäufung in der Leber bewirken könnten — eine Annahme, die übrigens nicht wahrscheinlich ist.

Wir möchten zurzeit davon absehen, weitere Schlüsse aus unseren Untersuchungen zu ziehen, da uns die Anzahl der Versuche mit Rücksicht auf die kleinen, aber doch deutlichen Ausschläge zu gering erscheint.

Wenn wir zum Schlusse das Fazit aus unseren Untersuchungen ziehen wollen, so können wir sagen, daß wir die alte Streitfrage über die glykogenbildende Natur des Inulins als in positivem Sinne gelöst betrachten:

Durch Fütterung von Inulin wird bei Kaninchen, die durch Strychninkrämpfe so gut wie glykogenfrei gemacht worden waren, eine kleine, aber immerhin deutliche Bildung von Glykogen in der Leber veranlaßt.

Das zweite interessante Resultat zeigt uns, daß diese Glykogenbildung in etwas größerem Maße als in der Leber in der Muskulatur auftrat.

Ferner sahen wir, daß durch Lävulosefütterung bei glykogenfreien Kaninchen eine sehr viel größere Anhäufung von Glykogen bewirkt wird, und zwar in der Leber in sehr viel größerem Maße als in der Muskulatur.

Das Leberglykogen nach Inulinfütterung rührt wohl fast ganz von der Lävulose her, die durch die Salzsäure des Magens abgespalten wird.

Für die Bildung des Muskelglykogens nahmen wir einen anderen Entstehungsmodus an, daß nämlich der größere Teil des Inulins die Leber in einem noch nicht „glykogenfähigen" Zustand passiere und sich wohl erst in der Muskulatur zu Glykogen umsetze.

Das Resultat unserer Untersuchung stützt in durchaus positivem Sinne die günstigen Erfahrungen, die Strauß (11) mit seinen Inulinkuren bei Diabetikern gesammelt hat, besonders, wenn wir bedenken, daß der Abbau des Inulins nur zu einem kleinen Teil über Lävulose vor sich geht (da wir ja, wie erwähnt, sonst größere Glykogenmengen in der Leber finden müßten), und daß darin das für die Therapie Wichtige unserer Versuche liegt, im Inulin ein abbaufähiges Kohlehydrat zu besitzen, dessen hauptsächlichster Abbauweg nicht über das Glykogen geht.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, Herrn Dr. Bornstein, unter dessen Leitung und Anregung ich vorliegende Arbeit angefertigt habe, auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Abderhalden (7), Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden.

Archiv (15, 21, 26, 24), Für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere von E. Pflüger. Bd. VIII, XIV, LVI, XCVI.

Bouchardat (2), Le Diabète sucré, Paris 1851.

v. Dragendorf (5), Materialien zu einer Monographie des Inulins. Petersburg 1870.

Finn (22), Experimentelle Beiträge zur Glykogen- und Zuckerbildung in der Leber. Arbeiten aus dem physiologischen Laboratorium. Würzburg 1877.

Frentzel (26), Über Glykogenbildung im Tierkörper nach Fütterung mit Holzzucker. Pflügers Archiv Bd. LVI.

Frerichs (20), Zur Glykogenbildung der Leber. Dissertation. Würzburg 1876.

Goudberg (12), Die Verwertung des Inulins im Stoffwechsel bei Ernährungskuren. Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. XIII (Mai 1913, S. 310 ff.).

Komanos (4), Über die Verdauung des Inulins und seine Verwendung bei Diabetes mellitus. Dissertation. Straßburg 1875.

Külz (13), Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Marburg 1891. (3) Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Marburg 1874. (14) Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus und insipidus. Marburg 1875. (19) Über den Einfluß einiger Substanzen auf die Glykogenbildung in der Leber. Sitzungsbericht der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg 1876, Nr 5.

Luchsinger (15), Zur Glykogenbildung in der Leber. Pflügers Archiv, Bd. VIII. (16) Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Dissertation. Zürich 1875.

Mendel (25), Das Verhalten einiger unverdaulicher Kohlehydrate im Verdauungstrakt. Zentralblatt für die gesamte Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels. 1908, Nr. 17.

Mendel u. Nakaseto (23), American Journal of Physiology 1900, Vol. 4.

v. Mering (21), Zur Glykogenbildung in der Leber. Pflügers Archiv, Bd. XIV.

Miura (18), Wird durch Zufuhr von Inulin beim Pflanzenfresser die Glykogenbildung in der Leber gesteigert? Zeitschrift für Biologie, Bd. XXXII.

Naunyn (9), Der Diabetes mellitus. Spezielle Pathologie und Therapie von Nothnagel.

v. Noorden (1), Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung.

E. Pflüger (24), Glykogen. Pflügers Archiv, Bd. XCVI.

Prantl (6), Das Inulin. München 1870.

Salomon (17), Über die Bildung des Glykogens in der Leber. Zentralblatt für die medizinische Wissenschaft 1874 und Virchows Archiv, Bd. 61.

Socin (10), Wie erhalten sich Diabetiker Lävulose- und Milchzuckerzufuhr gegenüber? Dissertation. Straßburg 1894.

Strauß (8), Über Verwendung von inulinhaltigen Gemüsen bei Diabetikern. Therapie der Gegenwart 1911 (August). (11), Über Inulinkuren bei Diabetikern. Berliner klinische Wochenschrift 1912, Nr. 26.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 30. Juli 1889 in der Freien Hansestadt Hamburg als Sohn des Kaufmanns S. Oppenheim. Meine Schulzeit verbrachte ich teils auf der Stiftungsschule von 1815 zu Hamburg, teils auf dem Wilhelm-Gymnasium zu Hamburg, auf dem ich im Herbst 1908 mein Abiturientenexamen bestand. Meinen medizinischen Studien lag ich an den Universitäten zu München, Leipzig, Kiel und Berlin ob. In meinem 4. Semester genügte ich in München beim Kgl. Bayer. Infanterie-Leibregiment meiner Militärpflicht. Mein Physikum bestand ich am Ende meines 5. Semesters in Kiel, mein Staatsexamen am 31. Januar 1914 in München. Zurzeit bin ich Medizinalpraktikant am Allgemeinen Krankenhaus St. Georg zu Hamburg.

Sonderabdruck aus

Jahrbücher der Hamburgischen Staatskrankenanstalten.

Band XIX.